

**MEDICINAL PRESCRIPTION FOR HEPATIC DISEASE****Publication number:** JP11199477**Publication date:** 1999-07-27**Inventor:** HENRIKSEN BENT**Applicant:** PHARMA NORD UK LTD**Classification:**

**- international:** A23L1/30; A61K31/00; A61K31/07; A61K31/12;  
A61K31/122; A61K31/195; A61K31/198; A61K31/355;  
A61K31/375; A61K33/04; A61P1/16; A23L1/30;  
A61K31/00; A61K31/045; A61K31/12; A61K31/122;  
A61K31/185; A61K31/352; A61K31/375; A61K33/04;  
A61P1/00; (IPC1-7): A61K31/195; A61K31/00;  
A61K31/07; A61K31/12; A61K31/355; A61K31/375;  
A61K33/04

**- european:****Application number:** JP19980304137 19981026**Priority number(s):** GB19970022361 19971024**Also published as:**

EP0913155 (A)  
US6136859 (A)  
GB2330531 (A)  
EP0913155 (A)  
EP0913155 (B)

**Report a data error he****Abstract of JP11199477**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a medium prescription useful for treating initial biliary liver cirrhosis, by including selenium, &beta;-carotene or the like, ascorbic acid or the like, &alpha;-tocopherol or the like, methionine, a coenzyme and a carrier. **SOLUTION:** This medicine prescription comprises (A) preferably 0.01-0.1 wt.% of organic or inorganic selenium, (B) 0.65-0.85 wt.% of &beta;-carotene and/or vitamin A, (C) 32.0-40.0 wt.% of ascorbic acid, its salt or its ester, (D) 8.55-9.55 wt.% of &alpha;-tocopherol or its derivative, (E) 53.4-63.4 wt.% of methionine, (F) 5.3-7.5 wt.% of coenzyme Q10 (ubiquinone) and (G) a pharmacologically acceptable carrier. The component A is preferably derived from L-selenomethionine. The component E is preferably L-methionine and can be substituted with cysteine, N-acetylcysteine or the like.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-199477

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月27日

(51) IntCl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/195		A 6 1 K 31/195	
31/00	6 0 1	31/00	6 0 1 K
	6 0 9		6 0 9 F
	6 1 9		6 1 9 A
	6 2 5		6 2 5 B

審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-304137	(71) 出願人	598147330 ファーマ ノード (ユーケイ) リミテ ッド Pharma Nord (UK) Li mited イギリス国 エヌイー61 2ディービー モービス テルフォード コート (番地 なし)
(22) 出願日	平成10年(1998)10月26日	(72) 発明者	ベント ヘンリクセン イギリス国 エヌイー61 5ビーエヌ モ ービスミットフォード スパイタル ホー ル (番地なし)
(31) 優先権主張番号	9 7 2 2 3 6 1 . 4	(74) 代理人	弁理士 中島 淳 (外2名)
(32) 優先日	1997年10月24日		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		

(54) 【発明の名称】 肝臓疾患のための医薬処方

(57) 【要約】

【課題】 肝臓の疾患、特に、初期胆汁性肝硬変 (P B C) の治療に有効な医薬処方、該医薬処方に含まれる成分の使用方法、および該医薬処方を使用する肝臓疾患の治療法を提供すること。

【解決手段】 有機または無機のセレン、β-カロチンおよび/またはビタミンA、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコフェロールまたはその誘導体、メチオニンおよび補酵素Q10 (ユビキノ) と、薬学的に受容可能なキャリアーとを共に含むことを特徴とする医薬処方。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 有機または無機のセレン、β-カロチンおよび／またはビタミンA、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコフェロールまたはその誘導体、メチオニンおよび補酵素Q10（ユビキノ）と、薬学的に受容可能なキャリアーとを共に含むことを特徴とする医薬処方。

【請求項2】 0.01から0.1重量%の有機または無機のセレン、0.65から0.85重量%のβ-カロチンおよび／またはビタミンA、32.0から40.0重量%のアスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、8.55から9.55重量%のα-トコフェロールまたはその誘導体、53.4から63.4重量%のメチオニン、および5.3から7.5重量%の補酵素Q10と、薬学的に受容可能なキャリアーとを共に含むことを特徴とする請求項1に記載の医薬処方。

【請求項3】 0.05mgから0.15mgのセレン、3.0mgから5.0mgのβ-カロチン、150mgから250mgのアスコルビン酸、40mgから87mgのビタミンE、250mgから600mgのメチオニンおよび25mgから50mgの補酵素Q10と、薬学的に受容可能なキャリアーとを共に含むことを特徴とする、請求項1に記載の医薬処方。

【請求項4】 セレンがL-セレノメチオニンに由来することを特徴とする請求項1ないし請求項3のいずれか1項に記載の医薬処方。

【請求項5】 メチオニンがL-メチオニンであることを特徴とする請求項1ないし請求項4のいずれか1項に記載の医薬処方。

【請求項6】 メチオニンがシステイン、N-アセチルシステインまたはS-アデノシルメチオニンにより置き換えられることを特徴とする請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の医薬処方。

【請求項7】 初期胆汁性肝硬変を治療するための医薬処方の調製に、有機または無機のセレンを、β-カロチン、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコフェロールまたはその誘導体、メチオニンおよび補酵素Q10と共に使用する方法。

【請求項8】 医薬処方が単位用量中、0.05mgから0.15mgのセレン、3.0mgから5.0mgのβ-カロチン、150mgから250mgのアスコルビン酸、40mgから87mgのビタミンE、250mgから600mgのメチオニンおよび25mgから50mgの補酵素Q10を含むことを特徴とする、請求項7の使用する方法。

【請求項9】 病気の原因に過剰の遊離ラジカルがその素因的役割を果たしている疾患または障害の治療法であって、後記処方を必要とする患者に、有機または無機のセレン、β-カロチンおよび／またはビタミンA、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコ

フェロールまたはその誘導体、メチオニン、補酵素Q10、および薬学的に受容可能なキャリアーとを共に含む処方とを投与することからなる前記疾患または障害の治療法。

【請求項10】 処方が下記の処方であることを特徴とする請求項9に記載の治療法。処方の全重量に基づき、0.01から0.1重量%の有機または無機のセレン0.65から0.85重量%のβ-カロチンおよび／またはビタミンA

32.0から40.0重量%のアスコルビン酸またはその塩またはそのエステル

8.55から9.55重量%のα-トコフェロールまたはその誘導体

53.4から63.4重量%のメチオニン、および5.3から7.5重量%の補酵素Q10を含む処方。

【請求項11】 セレンが、L-セレノメチオニンとして複合体化されていることを特徴とする請求項10に記載の治療法。

【請求項12】 メチオニンがL-メチオニンであることを特徴とする請求項10に記載の治療法。

【請求項13】 処方が下記の処方であることを特徴とする請求項9に記載の治療法。

0.05mgから0.15mgのセレン

3.0mgから5.0mgのβ-カロチン

150mgから250mgのアスコルビン酸

40mgから87mgのビタミンE

250mgから600mgのメチオニン

25mgから50mgの補酵素Q10

【請求項14】 セレンがL-セレノメチオニンとして複合体化されていることを特徴とする請求項13に記載の治療法。

【請求項15】 メチオニンがL-メチオニンであることを特徴とする請求項13に記載の治療法。

【請求項16】 疾患または障害が、初期胆汁性肝硬変、心筋梗塞、関節炎、白内障形成、発作、パーキンソン病のごとき中枢神経障害であることを特徴とする請求項9に記載の治療法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、肝臓疾患、例えば、初期胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis(PBC)), ウィルス性肝炎(viral hepatitis), 肝臓脂肪症(steatohepatitis)アルコール性肝硬変およびこれらに関連する肝臓および胆管の疾患を治療するために適した医薬処方に関する。この発明はさらにこのような肝臓疾患の治療に適した薬剤調製のために特定のビタミン、アミノ酸、微量元素およびユビキノを使用することに関する。

【0002】

【従来の技術】初期胆汁性肝硬変(primary biliary cir

rhosis(PBC))は自己免疫的な病因をもち、慢性的な胆汁うっ滞(胆汁分泌停止)を伴う肝臓疾患であり、肝臓の胆汁管の破壊につながる。この病気は本質的に進行性であり、これに罹患した患者のかかなりの部分は後遺症として肝硬変に進む。通常、女性がより罹患しやすく、すべてのPBCのおよそ90%は女性に発症する。この疾患は23歳から72歳の年齢の患者において発症することが診断された。そしてこのケースの大多数は40~60歳の年齢のグループに属することが診断された。

【0003】PBCに苦しむ患者は肝硬変に進むリスクを負っており、このような患者は著しくクオリティオブライフを損なわれる。最も普通に現れる症状は痒み(pruritus)または全身性のそう痒(itching)である。これは避妊具の使用開始をきっかけに起こったり、また妊娠期間中に起こったりすることがある。黄疸(jaundice)(眼、皮膚、および舌下が黄化する)は後になって観察される。より最近になって、PBC患者は衰弱からくる疲労に苦しむことが確認され、事実、住民調査によると、疲労は、PBC患者の80%に及ぶ共通の症状であることが示された。PBCに関連する疲労が患者のクオリティオブライフに及ぼす影響は著しいものがある。PBCにおいて見られる他の症状には、骨および関節の痛み、腹部の痛み、乾性角結膜炎からくるドライアイ、口渇きが含まれる。PBCの合併症には、門脈高血圧、食道静脈瘤、肝臓性エンセファロパシー(脳疾患)、骨軟化症が含まれる。

【0004】診断は、通常の血液検査により行われ、血中コレステロールの上昇やアルカリフォスファターゼレベルの上昇となって現れる。特別な血清検査(抗ミトコンドリア抗体)は診断を確認するのに役立ち、さらに、肝臓の生体組織検査を行うことによりその確認は絶対的なものとなる。診断時に症状が現れていない患者は予後が良好であり、10年あるいはそれ以上生存し、しばしば症状が現れないこともある。これに対し、この疾患の症状が現れている患者が、5年以上生存する率は50%に過ぎない。現在、初期胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis(PBC))に対する特別な治療はない。治療は、大概、肝硬変およびその合併症に対する間接的な(補助的な)治療からなっている。コレステリルアミンのような薬剤による高コレステロールやそう痒の治療はこれらの患者に有効である。低脂肪の食事が推奨される。アルコール飲料は避けなければならない。他の薬剤、例えば、最初に肝臓で代謝されるバラセトモールのような薬剤は用量を調節することが必要である。

【0005】PBCの治療において、この疾患が肝硬変に進行する率を低下することを主要な目的として多くの薬剤による治療が試みられた。研究が行われた薬剤としては、D-ペニシラミン、アザチオプリン、クロラムブシル(chlorambucil)、コルヒチン、サイクロスポリン-Aおよびブレドニゾロンが含まれる。しかし、限定的な

臨床効果しかないこと、受容し難い副作用があることがあいまって、これらはいずれも日常的な治療に使用されるには至らなかった。もっと最近には幾つかの試みがなされ、親水性の胆汁酸ウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic acidUDCA)がこの病気の進行を遅らせることに有効であることが示され、また、比較的副作用がないことが示された。しかし、UDCAの最終的な効果については引き続き懸念が示されている。(JonesD.E.J. et al, Hepatology, 1995, 21, 1469-73)

【0006】UDCAは、肝硬変への進行を遅らせるのに有効であるかもしれないが、これと同じ位重要なのは、症状コントロールの問題に対して対策をたてることである。UDCA療法はPBCの症状に対し少し役立つかあるいは全く役立たないようであり、特に疲労および痒みに対してはその治療は何の効果もない。組織学的にみてその病気の早期の状態(ステージIまたはII)にある患者にとっては、この症状は非常に患者を弱らせるものであり、その結果クオリティオブライフを著しく低下させる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】この発明は、上記問題点に鑑みなされたものであり、その目的は、肝臓の疾患、特に、初期胆汁性肝硬変(PBC)の治療に有効な医薬処方、該医薬処方に含まれる成分の使用法、および該医薬処方を使用する肝臓疾患の治療法を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】上記目的は、以下の医薬処方、使用方法、および治療法を提供することにより解決される。

(1) 有機または無機のセレン、β-カロチンおよび/またはビタミンA、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコフェロールまたはその誘導体、メチオニンおよび補酵素Q10(ユビキノン)と、薬学的に受容可能なキャリアーとを共に含むことを特徴とする医薬処方。

(2) 初期胆汁性肝硬変を治療するための医薬処方の調製に、有機または無機のセレンを、β-カロチン、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコフェロールまたはその誘導体、メチオニンおよび補酵素Q10と共に使用する方法。

(3) 病気の原因に過剰の遊離ラジカルがその素因的役割を果たしている疾患または障害の治療法であって、後記処方が必要とする患者に、有機または無機のセレン、β-カロチンおよび/またはビタミンA、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコフェロールまたはその誘導体、メチオニン、補酵素Q10、および薬学的に受容可能なキャリアーとを共に含む処方とを投与することからなる前記疾患または障害の治療法。

【0009】

【発明の実施の形態】今や、有機または無機の形（例えば、L-セレノメチオニン）のセレンとβ-カロチンまたはビタミンA、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコフェロールまたはその誘導体、例えばビタミンE、メチオニンと、補酵素Q10（ユビキノ）を適切な処方において併用することにより、初期胆汁性肝硬変の症状を軽減する医薬処方が調製可能であることが見いだされた。このような医薬処方は多器官機能不全シンドローム（MODS）を引き起こす全身性炎症反応シンドローム（SIRS）を防止するのに使用することが可能である。これはまた炎症性の腸疾患、例えば、炎症性腸シンドローム、大腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎の治療に用いることができる。さらに、これはミトコンドリア疾患、例えば、ハンティングトン舞蹈病、レー病(Leigh's disease)、繊維筋痛(fibromyalgia)の治療にも有用である。

【0010】この発明によれば、有機または無機のセレン、β-カロチンおよび/またはビタミンA、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル（ビタミンC）、α-トコフェロールまたはその誘導体、メチオニンと補酵素Q10、を薬学的に受容可能なキャリアと共に含む医薬処方が提供される。この医薬処方は、0.01から0.1重量%の有機または無機のセレン、0.65〜0.85重量%のβ-カロチンおよび/またはビタミンA、32.0〜40.0重量%のアスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、8.55〜9.55重量%のα-トコフェロールまたはその誘導体、53.4〜63.4重量%のメチオニンおよび5.3〜7.5重量%の補酵素Q10（ユビキノ）を薬学的に受容可能なキャリアと共に含有することができる。好ましくは、この医薬処方は、0.05mgから0.15mgのセレン（L-セレノメチオニンから）、3.0mgから5.0mgのβ-カロチン、150mgから250mgのアスコルビン酸、40mgから87mgのビタミンE、250mgから600mgのメチオニンおよび25mgから50mgの補酵素Q10を適切なキャリアと共に含むことができる。

【0011】本発明の第二の観点によると、初期胆汁性肝硬変の治療のための薬剤を調製するために、L-セレノメチオニンを、β-カロチン、アスコルビン酸、D-α-トコフェリルアセテート、メチオニンおよび補酵素Q10と共に使用する方法が提供される。このような薬剤は、単位用量当たり、0.05mgから0.15mgのセレン（L-セレノメチオニンから）、3.0mgから5.0mgのβ-カロチン、150mgから250mgのアスコルビン酸、40mgから87mgのビタミンE、250mgから600mgのメチオニンおよび25mgから50mgの補酵素Q10を単位用量形で含むことができる。この発明において使用されるメチオニンはDまたはL形でよく、あるいはDLラセミ体も使用す

ることができるが、L体が好ましい。あるいはまた、メチオニンはシステイン、N-アセチルシステインまたはS-アデノシルメチオニンに置き換えることができる。

【0012】この発明の医薬処方は経口剤として調製することができ、したがって、ブレーン錠剤、被覆錠剤、例えばゼラチンまたは植物ゲルから作られる硬カプセル、軟カプセルあるいは徐放性処方に調製することが可能である。あるいはまた、処方は液状の形態にすることが可能で、例えばシロップ、エリキシルのように飲用により投与することができ、あるいは胃内投与も可能である。あるいはまたさらに、各種ビタミン、微量元素、硫黄含有アミノ酸および補酵素Q10を併用した処方が大腸投与のための座剤として調製しうる。静脈内または皮下投与用には、適当な液体処方が調製することができる。

【0013】活性成分と共に用いられる賦形剤等の非活性成分としてはキャリアー、バインダー、安定剤、保存剤、賦香剤が含まれる。処方の中に組み込むことができる適切な非活性成分としては、トラガカントガム、アカシア、コーンスターチ、またはゼラチンのごときバインダー、微結晶セルロースのごとき賦形剤、コーンスターチ、予備ゼラチン化澱粉、アルギン酸等のごとき崩壊剤、ステアリン酸あるいはステアリン酸マグネシウムのごとき潤滑剤、蔗糖、ラクトース、サッカリン等の甘味料、オレンジ、ペパーミント、冬緑油(oil of wintergreen)やチェリーの油のごとき香料が挙げられる。処方がカプセルの場合には、前記のごとき非活性成分に加え、大豆油のごとき液体キャリアーを含みうる。種々の他の材料が被覆剤として用いられ、またその他に、処方の物理的形態をモディファイするために使用することができる。例えば、錠剤はシュラック、砂糖またはこの両者により被覆することができる。シロップやエリキシルは前記の活性成分を含有することができ、甘味料として蔗糖、保存料としてメチルおよびプロピルパラベンを、着色剤および香料としてチェリーまたはオレンジのフレーバーを含有することができる。

【0014】この発明による処方は、経口、注射、静脈内注入により、一日1ないし6回、好ましくは一日に3回投与される。好ましい処方は、経口で投与され、その形態はカプセルであり、例えば活性成分とグリセリンのごとき付加的な非活性成分を共に油の中に含有させたソフトゼラチンカプセルが使用される。大豆油は適切なキャリアーであるが、オリーブオイルのごとき他の食品グレードの油も使用しうる。この発明の処方を使用することにより、PBCに苦しむ患者を治療した結果、相当な割合の患者が、症状、特にクオリティオブライフに実質的な影響を与える痒みおよび疲労が改善されたことを報告している。この発明の他の観点によると、病気の原因に過剰の遊離ラジカルがその素因的役割を果たしている疾患または障害、例えば初期胆汁性肝硬変、心筋梗塞、

関節炎、白内障形成、パーキンソン病のごとき中枢神経障害、発作等を治療する方法が提供される。すなわち、治療を必要とする患者に、有機または無機のセレン、β-カロチンまたはビタミンA、アスコルビン酸またはその塩またはそのエステル、α-トコフェロールまたはその誘導体、メチオニンおよび補酵素Q10と、薬学的に許容しうるキャリアーを共に含む医薬処方投与して治療する方法である。この発明の医薬処方投与は脾臓炎および\*

\*疲労シンドロームを治療するのにも用いることができる。

【0015】

【実施例】この発明は以下の実施例によりさらに説明されるが、本発明はこれにより限定されるものではない。標準的な処方技術を用いることにより、ゼラチンカプセルの形態を有する医薬処方調製された。

#### 活性成分

セレン (L-セレノメチオニンから)	0.1 mg
β-カロチン	4.0 mg
アスコルビン酸	200.0 mg
ビタミンE	67.0 mg
L-メチオニン	500.0 mg
補酵素Q10	34.0 mg

これらに加え、各カプセルは、次の不活性成分を含有していた。

大豆油

全部が1000mgになるように添加した。

#### 【0016】実施例2

PBCを治療するための前記処方の臨床実験方法

24人の患者(18名女性、6名男性)に対して実験が行われた。平均年齢は61.3±9.4歳であった。全患者は抗-ミトコンドリア抗体陽性であった。この病気の肝臓の生体組織検査による組織学的ステージは以下のようであった。

ステージ1: 患者16名

ステージ2: 患者2名

ステージ3: 患者3名

ステージ4: 患者3名

【0017】13名の患者は予め実験開始前にUDCAを投与されており、実験中もこの治療が続けられた。11名の患者はUDCAを摂取しておらず、実験期間の間もその治療を開始しなかった。実験の前から患者が飲んでいる薬剤は、UDCAが投与されている場合も含めすべてその後も続けて投与された。これらの薬剤は実験の間、何の変更も加えられなかった。実験の前、3/12において患者の通常の薬剤治療に変更はなかった。実験開始に当たり、患者は、臨床的に評価され、また数質問表と視覚的なアナログスケールを用いて痒みが評価された。数質問表においては、「そう痒は私の眠りを妨げる。」という表示内容に対して患者が答えるように指示された。質問項目の内容は以下のとおりである。

【0018】

毎夜	: スコア6点
1週間のうち4夜以上	: スコア5点
1週間のうち1夜以上であるが4夜以下	: スコア4点
数夜しかし、数週間は全く眠りを妨げない	: スコア3点
ごくたまに	: スコア2点
全くない	: スコア1点

【0019】視覚的なアナログスケール(visual analog

ue scale)を用いる検査は、10cm長さののラインを引き、その上に患者が、「そう痒が最悪」の場合は10cmの長さのところに、「そう痒が全くない」場合には0cmのところに印を付けるように指示された。疲労は、「フィスク疲労衝撃スケール(19)(Fisk fatigue impact scale)」を用いて評価され、これは40の質問からなり、各質問のスコアは0~4であり、0は「問題なし」、1は「多少問題あり」、2は「中位の問題あり」、3は「問題が大きい」、4は「非常な問題あり」を表す。

【0020】11名の患者が、ランダムにビタミン、微量元素および硫黄含有アミノ酸を含有する処方のみ(グループ1)摂取するように割り当てられた。また13名の患者はランダムにビタミン、微量元素および硫黄含有アミノ酸と共に補酵素Q10を含む処方(グループ2)を摂取するように割り当てられた。この処置の前において、グループ1とグループ2にランダムに振り分けられた患者の間で、フィスク(Fisk)スコア、そう痒(itch)VAS、夜のそう痒スコア(night itch score)に、有意な差はみられなかった。3か月の実験の間に2名の患者が実験中止となった。一人の患者は気分の揺れが増し、自発的に中止を申し出た。もう一人の患者は彼女の左手首、左肩、及び右肘に多発性関節炎を発症し、研究者によって実験が中止された。2つの血液の尿酸塩レベルはこの患者において正常であり、彼女は4日以内の経口ナブロキセン治療に効果を示した。実験を中止した患者は、いずれもビタミン、微量元素およびアミノ酸の処方を摂取するように割り当てられたグループに入っていた。この治療の前と後の血清ビタミンCレベルの変化によって評価されるコンプライアンスは100%であった。3か月のこの治療の後に、フィスク疲労衝撃スコア(Fisk fatigue impact score)、痒み数スコア(pruritus number score)、および視覚的なアナログスケール(v

visual analogue scale) が繰り返され、またこれと共に6つの症状、そう痒、ドライアイ、口渇き、骨および関節の痛み、腹部の痛みに関する質問が行われた。6つの症状の各々について、その応答が、「大分悪くなった」が1点、「少し悪くなった」が2点、「おおよそ同じ」が3点、「少し良くなった」が4点、「大分良くなった」が5点、および「スタート時には症状はなかった」のように点がつけられた。

#### 【0021】結果

フィスク疲労スコアの平均は、治療の前は $51.8 \pm 4.1$ であった。夜のそう痒スコアの平均は、治療前は $2.7 \pm 2.0$ であった。平均のそう痒視覚的アナログスコア(VAS)は $2.7 \pm 3.4$ であった。夜または昼間のそう痒を訴えない(VASが0、夜のそう痒スコアが1)患者を除き、13名の患者がVASによるそう痒(平均スコア $4.7 \pm 3.3$ )を報告した。一方、12名の同じ患者が夜のそう痒(平均スコア $4.3 \pm 1.7$ )を報告した。前処置が行われた患者グループの全員の夜のそう痒スコア(night itch score)は、治療前のフィスク疲労スコアと大きな相関( $r = 0.5$ ,  $p < 0.05$ )を示した。

#### 【0022】症状に有意の改善が観察された。

##### i) 痒み(Pruritus)

グループ2の全員が、痒みに対する有意の改善が見られ、視覚的アナログスケールでは、治療前の平均は $2.4 \pm 3.0$ であり、治療後の平均では $0.4 \pm 0.7$ 、 $p < 0.05$ であった。また、夜のそう痒スコアにおいては、治療前の平均は $2.6 \pm 1.9$ であり、治療後の平均は $1.3 \pm 2.3$ 、 $p < 0.05$ であった。(表1および表2を参照)

このグループの患者は治療前にはそう痒で苦しんでいた(VAS $>0$ )と表明していたが、平均のVASは $3.9 \pm 2.9$ から $0.6 \pm 0.8$  ( $p = 0.001$ )に改善された。また、治療前は夜のそう痒があったと表明していた患者の平均スコアは、 $4.3 \pm 1.4$ から $1.7 \pm 0.8$  ( $p < 0.005$ )に改善された。直接の質問を行ったところ、前処置を行ったこのグループの患者の8人のうち6人は、治療により症状が改善されたと表明\*

表1：そう痒視覚的アナログスケール(この値の減少は治療効果があることを示す。)

	治療前	治療後	t-テスト
グループ1	$3.3 \pm 4.2$	$2.5 \pm 3.2$	$p = ns$
グループ2	$2.4 \pm 3.0$	$0.4 \pm 0.7$	$p < 0.05$

#### 【0026】

表2：夜のそう痒

	治療前	治療後	t-テスト
グループ1	$3.0 \pm 2.3$	$1.9 \pm 1.6$	$p = ns$
グループ2	$2.6 \pm 1.9$	$1.3 \pm 0.7$	$p < 0.05$

#### 【0027】

表3：フィスク疲労衝撃スコア(160からのスコア、この値の減少は治療効果

したが、8人のうち2人は改善がなかったと表明した。グループ1については、統計学的に有意な改善は、VASおよび夜のそう痒スコアのいずれについても観察されなかったが、そう痒を訴える5人のうち3人に直接質問をしたところ、症状の改善があることをほのめかした。(5人のうち2人は変化がないことを報告した。)

#### 【0023】ii) 疲労

フィスク疲労衝撃スコアは、3か月の薬剤治療実験を完了した22人の患者のうち16人(72%)が減少した[グループ1:  $6/9$  (67%)、グループ2:  $10/13$  (72%)]。直接質問を行ったところ、22人のうち14人(64%)が、疲労は、「大分良くなった。」と述べた。治療前と後のフィスクスコアの比と、報告された症状変化のスコアとの間に、有意の相関が見られた( $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ )。症状の改善はグループ2(160ポイントスコアから平均20ポイントの減少)の方が、グループ1(160ポイントスコアから平均4.5ポイントの減少)より著しかった。高い標準偏差値のため、これらの減少は有意なものではなかった(表3)。症状質問表では、22人のうち14人が疲労の改善を報告した(グループ1の9人のうち5人、グループ2の13人のうち9人)。

#### 【0024】iii) 他の症状

22人の被験者のうち9人がドライアイの改善を報告した(14人の患者のうち9人(9/14)がこの症状を訴えていた)。グループ1の9人のうち3人(3/5)、またグループ2の13人のうち6人(6/9)の患者が症状の改善を報告した。22人の被験者のうち5人(5/12)が口渇きの改善を報告した[(グループ1は2/9 (2/4)、グループ2は2/13 (2/8))]。22人の被験者のうち3人(3/9)が腹部の痛みの改善を報告した[グループ1は2/9 (2/6)、グループ2は1/13 (1/3)]。22人の被験者のうち4人(4/13)が骨および関節の痛みの改善を報告した[グループ1は1/9 (1/5)、グループ2は3/13 (3/8)]。

#### 【0025】

(7)

特開平11-199477

11

12

があることを示す。)

	治療前	治療後	t-テスト
グループ1	43.7 ± 32.5	39.2 ± 40.6	p = n s
グループ2	60.3 ± 49.3	40.3 ± 37.5	p = n s

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/00	6 2 7 6 4 3	A 6 1 K 31/00
		6 2 7 A 6 4 3 D
31/07		31/07
31/12		31/12
31/355		31/355
31/375		31/375
33/04		33/04

(71)出願人 598147330

Telford Court Morpe  
th NE61 2DB United K  
ingdom